

几类天然产物对纤溶系统的作用*

贾锐锐, 谭宁华, 穆青, 李朝明, 邱明华, 刘吉开**

(中国科学院昆明植物研究所植物化学开放实验室, 云南 昆明 650204)

摘要:在初筛天然来源的小分子 PAI-1 抑制剂过程中发现一些天然产物显示出活性苗头, 进一步试验和选择性试验表明这些化合物都不同程度分别对纤溶系统中存在的不同的酶具有抑制作用。化合物 1 (exopolyrolin B) 对纤溶酶有一定的抑制, 化合物 2 (muricatin C) 对 PAI-1 具有一定的抑制作用且有较好的选择性。化合物 4 (cherimolin-2) 对纤溶酶较强的抑制。化合物 5 (morindone) 对凝血酶、胰蛋白酶、纤溶酶均有抑制, 其中对凝血酶作用最强, 而同类化合物的 6 (damnacanthal) 则只对纤溶酶有强的抑制, 对 PAI-1 抑制较强。化合物 7 (16 α -hydroxy-cleroda-4 (18), 13 (14) Z-dien-15, 16-olide), 8 (hedergenin) 对纤溶酶也有较强的抑制。化合物 9 (ocetadecanoic acid-9-yne) 在较高浓度时 (30 $\mu\text{g/mL}$) 对凝血酶、胰蛋白酶、纤溶酶和 PAI-1 均有抑制, 在低浓度时 (1 $\mu\text{g/mL}$) 对凝血酶、纤溶酶仍有强的抑制, 无选择性。本文对这些化合物的有关活性实验结果进行了讨论。

关键词:天然产物; 纤溶作用; PAI-1 抑制剂

中图分类号: Q 946, R 285 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2700(2000)04-0495-04

The Effect of Some Natural Products on the Fibrinolytic System

JIA Rui - Rui, TAN Ning - Hua, MU Qing, LI Chao - Ming,

QIU Ming - Hua, LIU Jik - Kai

(*Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China*)

Abstract: In the course of a screening for inhibitors of PAI-1 from natural products with small molecular weight, preliminary "hits" were found from several natural products. Further investigation and selectivity experiments indicated that compound 1 (exopolyrolin B), compound 4 (cherimolin-2) and compound 6 (damnacanthal) showed some inhibition on plasmin; compound 2 (muricatin C) showed week specific PAI-1 inhibition activity. Compound 5 (morindone) inhibited thrombin, trypsin and plasmin, compound 7 (16 α -hydroxy-cleroda-4 (18), 13 (14) Z-dien-15, 16-olide), compound 8 (hedergenin) and compound 9 (ocetadecanoic acid-9-yne) inhibited thrombin and plasmin. This report deals with the results of the effect of several natural products on the fibrinolytic system.

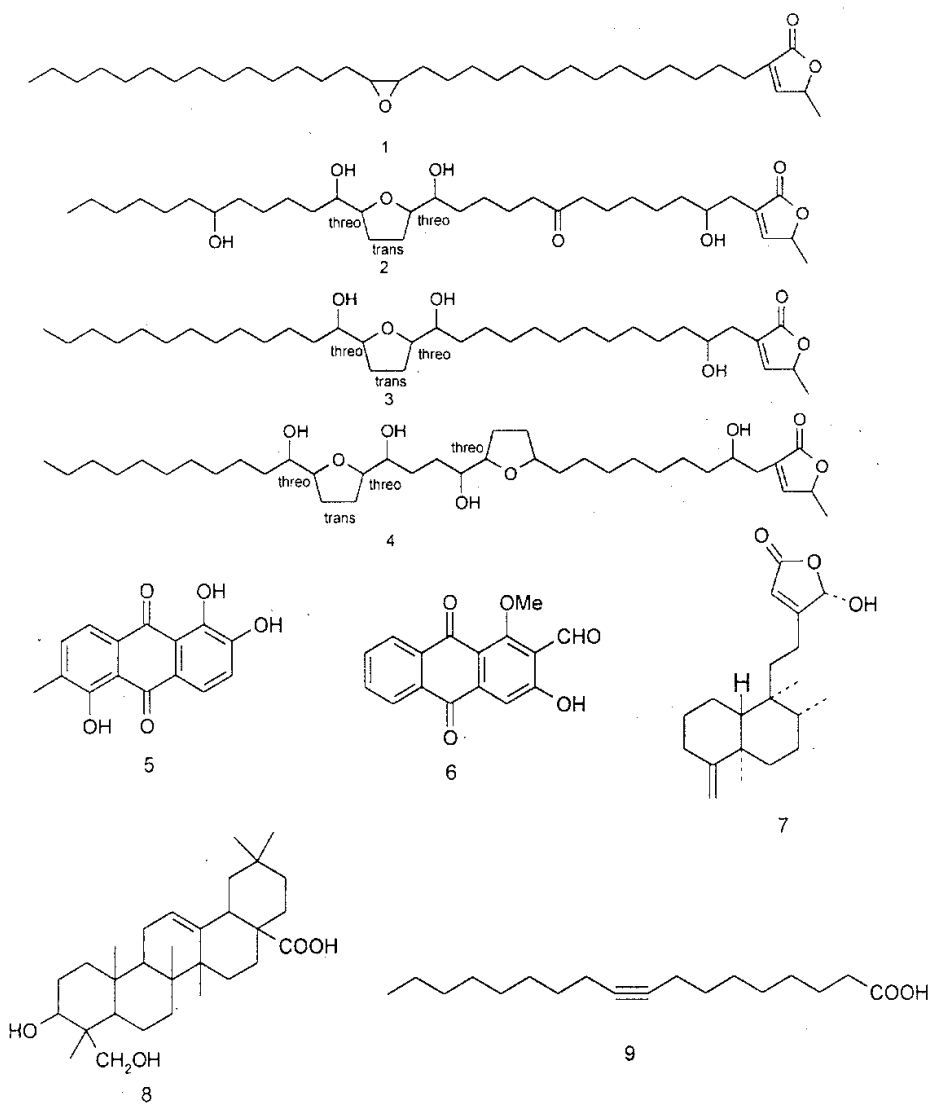
Key words: Natural products; Fibrinolysis; PAI-1 inhibitor

统计数据表明由血栓及动脉粥样硬化引起的心血管系统疾病是发达工业国家最主要的

* 基金项目: 云南省自然科学基金资助 (98C086M)

** 通讯联系人

收稿日期: 1999-11-02, 2000-01-24 接受发表



死亡原因和疾病之一。血栓的形成和消除关键在于 tpA（组织组织纤溶酶原激活物，tissue - type plasminogen activator）和 PAI - 1（纤溶酶原激活物的抑制剂，Plasminogen activator inhibitor - 1）间的平衡。通过这两者之间的相互作用，血浆中 PAI - 1 的活性高低调节着整个纤溶过程（Dawson 等，1992）。临床和实验数据显示血浆中 PAI - 1 的活性升高是一个非常危险的因子，会导致血纤维蛋白降解作用的降低，从而引发一系列的心血管疾病，如心肌梗塞、冠状动脉血栓形成等（Charlton，1997）。因此，抑制 PAI - 1 的活性是一个非常重要的治疗靶点。寻找小分子的 PAI - 1 抑制剂将会发现新型高效的溶栓药。目前临床上使用的溶栓药都有一个共同的缺陷即出血并发症。由于其独特的作用机理，高选择性的 PAI

- 1 抑制剂将有可能避免此副作用。对此领域近年来欧美一些发达国家的大制药集团十分感兴趣，然而至今为止已发现的小分子 PAI - 1 抑制剂屈指可数，英国 Xenova 公司有一个微生物来源的化合物已完成动物体内和体外试验，现已进入一期临床（Xenova）。

表 1 化合物 1 ~ 9 对纤溶系统的作用

Table 1 The effect of compounds 1 ~ 9 on the fibrinolytic system

Compound	Concentration μg/mL	Inhibition Thrombin (%)	Inhibition Trypsin (%)	Inhibition Plasmin (%)	Inhibition PAI - 1 * (%)
1	30	22	Precipitated		11/9/19
	10	23	0	49	
	3			43	
	1			0	
2	30	3	Precipitated		39/25/46
	10	0	0	8	37/40/52
	3			0	19/8/29
	1	0		0	12/4
3	30	19	0		17/23/23
	10	0	0	46	18
	3			20	17
	1	0		0	
4	30	25	0		11/12/24
	10	8	0	71	19
	3			64	17
	1	0		0	
5	30	Precipitated	72	88	38/33
	10	Precipitated	60	87	20
	3		45	54	18
	1	73	18	20	
6	30	0	17		56/51/56
	10	0	0	88	41/36/47
	3			87	16/11/22
	1	0		54	11/7
7	30	79	62	93	23/26/36
	10	40	6	85	20
	3			49	17
	1	0		13	
8	30	65	Precipitated		14/6/15
	10	55	26	73	17
	3		6	49	16
	1	0		14	
9	30	93	Precipitated		79/88/89
	10	84	25	93	22/0/31
	3			95	12/11/20
	1	51	2	69	10/8

* 不同试验次数的数据

1 结果和讨论

在初筛天然来源的小分子 PAI-1 抑制剂过程中,我们发现一些天然产物显示出活性苗头,进一步试验和选择性试验表明这些化合物都不同程度分别对纤溶系统中存在的不同的酶具有抑制作用(表 1)。化合物 1 对纤溶酶有一定的抑制,化合物 2 对 PAI-1 具有较弱的抑制作用且有 的选择性,化合物 4 对纤溶酶有较强的抑制。此结果提示我们番荔枝内酯类化合物可由于结构的不同对纤溶酶和 PAI-1 有选择性的抑制,因此如筛选大量的番荔枝内脂类化合物有可能发现高选择性和活性强的 PAI-1 抑制剂,此工作值得重视。化合物 5 对凝血酶、胰蛋白酶、纤溶酶均有抑制,其中对凝血酶作用最强,而同类化合物 6 则只对纤溶酶有强的抑制,对 PAI-1 抑制较弱,此类化合物值得注意。化合物 7, 8 对纤溶酶也有较强的抑制。化合物 9 在较高浓度时(30 $\mu\text{g/mL}$)对凝血酶、胰蛋白酶、纤溶酶和 PAI-1 均有抑制,在低浓度时(1 $\mu\text{g/mL}$)对凝血酶、纤溶酶仍有强的抑制,无选择性。

2 材料和方法

r-PAI-1 为美国 Molecular Innovations Inc. 出品,尿激酶为 Sigma 产品,Chromozym U 为德国 Boehringer Mannheim 出品。

将所试化合物先与 r-PAI-1 孵化 10 min,然后加入尿激酶和底物 Chromozym U,反应开始,45 min 后用 32% 醋酸中断反应,405 nm 波长处测定底物分解产物的吸收值。

致谢:感谢德国拜耳公司药物研究中心的 T. Henkel 博士和 E. Perzborn 博士在药物筛选方面的配合和支持。

(参考文献)

- Charlton P, 1997. Modulators of plasminogen activators inhibitor-1 (PAI-1) Activity [J] *Drug of the Future*, 22: 45
Charlton P, 1997. The Status of plasminogen activator inhibitor-1 as a therapeutic target [J] *Exp Opin Invest Drugs*, 6: 539
Darson S, Henney A, 1992. The Status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: a review [J]. *Atherosclerosis*, 95: 105